



Journal of **FOOD ALLERGY**

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Junho 2014 - Volume 3 - Número 2

DOENÇA CELÍACA

ENTEROPATIA DO LEITE DE VACA

ENTEROCOLITE, PROCTOCOLITE E PROCTITE INDUZIDAS PELAS PROTEÍNAS DA DIETA



Observação microscópica da mucosa normal com vilosidades.

Observação microscópica da mucosa plana, que perdeu as vilosidades na Doença Celíaca.



JOURNAL OF FOOD ALLERGY

EDITORIAL

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBBA

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Aderbal Sabrá
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

EDITORES CONSULTORES

Katie Allen

University of Melbourne, Melbourne, Australia

Jaime Ramirez Mayans

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

Joseph A. Bellanti

Georgetown University Medical Center, USA

Jorge Amil Dias

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

Jorge Kalil

School of Medicine USP and
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

Giuseppe Iacono

Di Cristina Hospital, Italy

Glenn Furuta

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,
USA

Olivier Goulet

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

John Walker-Smith

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology
University of London, Londo, United Kingdom

Marcello Barcinski

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro Batista Morais

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Simon Murch

Warwick Medical School, United Kingdom

Annamaria Staiano

University of Naples, Federico II, Italy

Maria Del Carmen Toca

University of Buenos Aires, Argentina

Neil Shah

Great Ormond Street Hospital
Institute of Child Health
University College London, United Kingdom

Harland Winter

Harvard Medical School, USA

Journal of Food Allergy

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: contact@journaloffoodallergy.com

Website: www.journaloffoodallergy.com



CONTEÚDO

Comentário do Editor Aderbal Sabrá.....	025
DOENÇA CELÍACA.....	026
ENTEROPATIA DO LEITE DE VACA.....	034
ENTEROCOLITE, PROCTOCOLITE E PROCTITE INDUZIDAS PELAS PROTEINAS DA DIETA.....	038

COMENTÁRIO DO EDITOR

A Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

A partir deste número esses artigos serão impressos apenas em português, quando se tratarem de artigos de revisão. Os artigos originais serão publicados na língua de origem de seus autores (português, inglês ou espanhol), com os respectivos resumos em inglês.

Sendo assim, temos o prazer de oferecer aos nossos leitores, a partir deste número a coletânea de temas clínicos sobre a alergia alimentar, transcritos em sua totalidade da obra original.

Neste número do JFA será abordado o primeiro grupo de causas de alergia alimentar mediadas por Imunidade Celular (Não-IgE), com os temas:

- DOENÇA CELÍACA;
- ENTEROPATIA DO LEITE DE VACA;
- ENTEROCOLITE, PROCTOCOLITE E PROCTITE INDUZIDAS PELAS PROTEINAS DA DIETA.

Aderbal Sabra, MD, PhD
Editor-Chefe
Journal of Food Allergy

DOENÇA CELÍACA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

INTRODUÇÃO

A sensibilidade ao glúten é definida como um estado reacional de resposta imunológica, tanto celular quanto humoral, ao glúten do trigo, centeio e cevada. Seu espectro compreende a doença celíaca, a dermatite herpetiforme, as aftas recorrentes, algumas nefropatias e artropatias. Trata-se de uma doença mediada por mecanismo imunológico celular podendo por isso ser classificada como uma doença alérgica. Doença celíaca (DC) é uma intolerância permanente ao glúten, denominada também de enteropatia glúten-sensível, que se caracteriza por atrofia total ou subtotal das vilosidades do intestino delgado proximal, levando, conseqüentemente, à má absorção da grande maioria dos nutrientes. A doença pode atingir pessoas de qualquer idade e sua manifestação depende não só do uso de glúten na dieta, mas também, da presença de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

Epidemiologicamente é descrita em indivíduos de raça branca, principalmente anglo-saxônicos e nórdicos, com pre-domínio no sexo feminino. É uma doença de caráter familiar que ocorre em até 20% dos familiares de 1º grau e com concordância de cerca de 75% em gêmeos homozigóticos. A incidência chega a 1:300 na Irlanda e no Brasil, 1:1000 em Curitiba. Estudos de triagem na população norte-americana e euro-peia apontam para uma prevalência real de 1:100. A prevalência têm aumentado em todo o mundo, com estudos intercontinentais revelando 1:200-300. Isto pode ser explicado pela maior divulgação da doença e de seus sinais e sintomas entre a comunidade médica e a população em geral.

A doença celíaca têm sérias implicações para um terço dos pacientes, enquanto a maioria permanece (por um período) assintomática. Segundo Mulder & Cellier, mais que 60% dos pacientes recém-diagnosticados são adultos e 15 a 20% são idosos, mesmo assim a doença continua a ser considerada uma doença da população pediátrica. O fenômeno de latência da doença é referido por alguns autores como o "iceberg" da doença celíaca. A doença celíaca resulta da

junção de fatores ambientais, genéticos e imunológicos. Tais fatores serão brevemente abordados, assim como o diagnóstico e tratamento desta afecção. A prevalência da doença é muito variável de país para país e dentro do país varia de estado para estado. São poucos os dados disponíveis entre nós. Atinge predominantemente os indivíduos de cor branca, mas no Brasil, devido à alta miscigenação racial, já foi descrita em mulatos. Manifesta-se geralmente, a partir do segundo ano de vida, deixando sempre um intervalo livre entre o início da dieta com glúten e o início das manifestações clínicas.

FATORES AMBIENTAIS

O principal fator ambiental é a ingestão de glúten. O glúten é um complexo com mais de 100 proteínas, sendo as principais: gliadina e glutenina. Geralmente o glúten é introduzido na dieta da criança através do trigo, da cevada ou do centeio, nas formulações com cereais, próximo do desmame, ao redor dos 6 meses de vida ou ao final do primeiro ano. A criança ingere cerca de 6 a 9 gramas por dia. Quanto mais precoce o contato, maior a chance de desenvolvimento da doença.

A glutenina é metabolizada no intestino tendo pouca participação da patogênese da DC. Já a gliadina, é um peptídeo resistente à ação enzimática intestinal, que atinge o epitélio e, em parte, é metabolizada pela enzima transglutaminase tecidual presente na mucosa, tornando-se reconhecível pelo MHC de células T da lâmina própria. Já foram descobertos vários peptídeos da gliadina considerados tóxicos ou imunogênicos independente de sua forma tridimensional. A ativação de diversos clones de células T dá início a uma cascata de eventos que culminará em dano epitelial. Estudos demonstraram que tais peptídeos estimulam também a resposta inata, tendo a IL-15 um papel central.

FATORES GENÉTICOS

A susceptibilidade à lesão após a exposição ambiental decorre de uma variação poligênica herdada,

que está relacionada ao complexo maior de histocompatibilidade (MHC), localizado no braço curto do cromossomo 6. Esta é a região do genoma de maior importância imunológica contendo cerca de 200 genes essenciais para o processamento e apresentação de antígenos ao linfócito Thelper. O MHC têm como sua principal função a apresentação de antígenos, e é codificado por moléculas HLA principalmente do alótipo DQ. Os genes HLA-DQA1*05 e HLA-DQB1*02 estão presentes em 90% dos pacientes celíacos e são responsáveis pelo código do heterodímero HLA-DQ2, envolvido na apresentação dos peptídeos de gliadina ao linfócito Th1.

O HLA-DQ2 é o haplótipo de HLA presente em até 95% dos celíacos e o DQ8 está presente nos 5% restantes. Outros haplótipos envolvidos são: ausência de HLA-DR3/DR7 e presença de HLA-DR5,7. O HLA-DQ2 pode ser codificado sob a forma cis ou trans, tendo a forma cis uma associação de 4 a 6 vezes maior com a doença celíaca do que a forma trans. Contudo, o alelo HLA-DQ2 é bastante comum na população saudável, sendo encontrado em até 30% dos caucasianos. Alguns autores sugerem que sua presença é necessária, mas não suficiente para determinar a doença e que outros alelos devem estar implicados.

O alótipo DR3 está envolvido na diabetes tipo I e na tireoidite de Hashimoto, e os celíacos têm risco bastante elevado de desenvolver estas patologias e vice-versa. A tipagem de moléculas HLA serve como marcador genético na detecção de familiares com alto risco para DC.

Genes não-HLA também estão implicados. Mutações no braço longo do cromossomo 5 envolvendo os genes CTLA4, ICOS e CD28 causariam supressão na ação inibitória do CTLA4 sobre a célula T, favorecendo a doença.

FATORES IMUNOLÓGICOS

Parece bem estabelecida a existência de uma resposta imunológica mediada por célula T contra o intestino delgado. A doença celíaca é tida como o protótipo de uma resposta imune mediada pela ativação da resposta adaptativa e em particular de uma população restrita de células T CD4 com MHC de classe II.

Postula-se que a doença celíaca seja uma resposta auto-imune voltada contra o endomísio que é uma estrutura da matriz celular. O antígeno endomysial é

chamado de transglutami-nase tecidual (tTG). A tTG é liberada no meio extracelular em momentos de estresse mecânico, inflamação, infecção ou apoptose. Alguns autores afirmam que a tTG é vista também no epitélio e na superfície intestinal. A tTG é capaz de modificar peptídeos, modificando a gliadina e transformando-a em um peptídeo que é reconhecido pela molécula HLA-DQ2 (ou DQ8).

A gliadina da dieta atravessa a barreira epitelial do intestino e é exposta à tTG. O complexo gliadina-tTG é direcionado a células apresentadoras de antígeno (APC) que carregam o gene HLA DQ2, desencadeando uma resposta inflamatória intestinal. As células TCD4 reconhecem este complexo e promovem uma resposta Th1 ou Th2, com secreção de citocinas. Está bem estabelecido que os linfócitos T são predominantemente Th1. As citocinas Th1 induzem a liberação de metaloproteinases MMP1 e 3, o que culmina na atrofia de vilosidades e hiperplasia das criptas. O INF γ encontra-se regulado para cima e sendo o principal indutor da resposta Th1 e deste remodelamento tecidual. A IL-10 também se mostra aumentada.

Na lâmina própria encontram-se células T CD4 glúten-específicas e plasmócitos secretores de IgA, IgG e IgM responsáveis pela produção de anticorpos voltados contra peptídeos exógenos e endógenos. Populações de células contendo IgE não se altera, não havendo portanto qualquer anticorpo IgE anti-glúten. A presença de eosinófilos é marcante e a presença de IL-2 e IL-4 é baixa.

Existe um aumento do número de células T CD8 na mucosa de celíacos tanto em atividade quanto em remissão (45% do total). Nos celíacos, o mecanismo imune que controla esta população encontra-se alterado. Postula-se que em indivíduos suscetíveis, o peptídeo 31-43/49 pertencente à gliadina ative células dendríticas da lâmina própria e induza ao aumento da expressão de IL-15. Esta citocina promove proliferação e ativação dos linfócitos T CD8 que infiltram a mucosa e são chamados linfócitos intraepiteliais (LIE). Os LIE reconhecem os antígenos da gliadina no contexto do MHC de classe I, mas seu papel exato na patogênese requer mais estudos. Sabe-se que estas células secretam interferon- γ , interleucinas 2 e fator de necrose tumoral com papel na lesão epitelial. A IL-15 também participa da expansão de células T de memória, célula natural killer e células

TCR $\gamma\delta$, favorecendo um dano epitelial citotóxico.

CONSEQÜÊNCIAS HISTOPATOLÓGICAS

A mucosa do delgado (duodeno e jejuno proximal) é a mais acometida. As alterações são estágios consecutivos, sendo classificadas em: a) infiltrativas: vilosidades infiltradas de LIE; b) hiperplásicas: criptas também infiltradas; c) destrutivas: achatamento típico da mucosa ocorre em todos os sintomas; d) hipoplásicas: lesão irreversível associada a malignização.

Inicialmente, ocorre uma enterite linfocítica, onde a mucosa apresenta sua arquitetura normal, porém, infiltrada por LIE. É considerada linfocitose quando os LIE ultrapassam 30/100 células epiteliais. Com a evolução da infiltração ocorre hiperplasia das criptas. A diminuição da altura das vilosidades é compensada pela hipertrofia das criptas, que ocupam quase a toda altura da mucosa. Ocorre uma perda crônica de células epiteliais com intensa esfoliação celular e migração de células imaturas para a superfície. Justifica-se então a diminuição de enzimas da borda em escova e a redução drástica da área absorptiva. Por fim, ocorre atrofia da vilosidade. A atrofia é classificada como parcial quando a relação vilosidade/cripta é menor do que 1:1; como subtotal quando a vilosidade está drasticamente atrofiada, mas ainda assim reconhecível; e como total quando a vilosidade está ausente ou é rudimentar.

Os LIE são células T CD8. A população de T CD8 que apresenta receptores alfa/beta (relacionada à resposta adaptativa) aumenta quando a doença está em atividade, contudo, a população gama/delta (relacionada à resposta imune) têm elevação precoce e permanece elevada até após a retirada da dieta de glúten. Os níveis de IL-15 também são permanentemente elevados nestes indivíduos. Esta população de T CD8 é capaz de destruir células danificadas e induz à inflamação intestinal. Isto também é um fator diagnóstico, apesar de inespecífico, pois na alergia ao leite de vaca este padrão também é visto.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações são variáveis, podendo ser de leves a graves e debilitantes. Na população pediátrica, os sintomas gastrointestinais são mais frequentes e costumam surgir entre 9 e 18 meses de vida, geralmente após 3 a 6 meses do início do glúten na dieta. Nos

adultos, porém, muitas vezes as manifestações são aceitas como normais ou são mal diagnosticadas. Isto indica que a intensidade dos sintomas é variável. As manifestações clínicas não são imediatas e estão relacionadas ao processo inflamatório intestinal crônico e à síndrome de má-absorção subsequente. As mais comuns são: fadiga, deficiência de ferro, perda de peso, osteoporose, parada do crescimento em crianças, onde chama atenção à velocidade de crescimento zero, intolerância a lactose e dor e desconforto abdominal. O aumento do abdome chama atenção do clínico, pois caracteristicamente, esta é a doença da barriga grande. Manifestações extraintestinais também podem estar presentes como dermatite herpetiforme, diabetes tipo I, tireoidite de Hashimoto e calcificações cerebrais. A associação com Síndrome de Down também está frequentemente relacionada.

A função de barreira alterada predispõe a entrada de proteína heteróloga. A doença celíaca afeta o delgado em locais nobres da absorção. O defeito básico está na fase epitelial da absorção. Com a progressão da inflamação o processo pré-epitelial se associa com perda de superfície ocorrendo perda fecal de sais biliares e redução na miscelagem de gorduras com consequente malabsorção e perda de gorduras pelas fezes. A etapa pós-epitelial está prejudicada devido ao bloqueio relativo ao escoamento de nutrientes devido à infiltração do cólon. A exsudação de proteínas e oligoelementos contribuem para as perdas. A diarreia é caracterizada por grande volume nos cólons, aumento das gorduras que após ação bacteriana têm efeito catártico, transudação de água e eletrólitos para a luz aumentando o conteúdo fecal, redução dos hormônios digestivos e enzimas pancreáticas e perda de sais biliares por não reabsorção entero-hepática.

A DC pode apresentar vários quadros clínicos, com diversos sinais e sintomas. A forma clássica é a que se manifesta nos primeiros anos de vida, com quadro de diarreia crônica, anorexia, vômitos, emagrecimento, comprometimento variável do estado nutricional, irritabilidade, inapetência, déficit de crescimento, dor e distensão abdominal, atrofia da musculatura glútea, palidez por anemia ferropriva e grande distensão abdominal.

Nos últimos anos, vêm se modificando a apresentação clínica e a idade do diagnóstico da DC, pois seus sintomas, muitas vezes, são inespecíficos e atípicos,

principalmente em cri-anças mais velhas e em adultos. Especialmente nas duas últi-mas décadas, com o advento dos marcadores sorológicos para detectar os anticorpos antigliadina, antiendomísio e antitransglutaminase, presentes na doença celíaca, os quadros atípicos e assintomáticos estão sendo reconhecidos e acompanhados. A pesquisa dos anticorpos antitransglutaminase deve ser o teste sorológico de escolha tanto para o diagnóstico, como para o controle da DC, devido à sua alta especificidade e sensibilida-de. DC latente é como se define a condição dos pacientes que apresentam num dado momento, biópsia jejunal normal con-sumindo glúten; porém, em outro período, podem apresentar atrofia das vilosidades intestinais, as quais voltarão ao normal com a utilização da dieta sem glúten. Já a DC silenciosa é a condição em que os pacientes apresentam biópsia alterada, porém sem sintomatologia.

Nas formas atípicas, os sintomas digestivos estão ausentes ou são pouco relevantes, mas aparecem manifestações isola-das, como anemia por deficiência de ferro refratária à ferrote-rapia oral, constipação intestinal, osteoporose, esterilidade, baixa estatura ou atraso no crescimento. Lesões na mucosa oral ou defeitos no esmalte dentário podem ser os únicos sinais pre-sentes nos casos atípicos da doença.

DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente, o diagnóstico é feito através da visuali-zação de vilosidades atrofiadas em amostras do jejuno ou duo-deno distal. O padrão-ouro para o diagnóstico se baseia em: atrofia vilositária duodenal, hiperplasia de cripta e linfocitose intraepitelial durante exposição ao glúten, seguida de normali-zação da histologia após dieta de exclusão. Na reexposição reaparecem os sinais de atrofia.

Para tal, após a primeira biópsia característica, o paciente é colocado sob regime rigoroso com exclusão total do glúten por um tempo determinado (cerca de dois anos). Com a dieta de exclusão de glúten, a sintomatologia desaparece, os marcadores imunológicos ficam negativos e a recuperação epitelial começa rapidamente, mas vilosidades digitiformes podem demorar a aparecer. Após um tempo determinado, em média após dois anos de dieta, uma nova biópsia é feita para documentar a re-generação do epitélio intestinal. O paciente é então submetido a uma nova exposição diária com 10 gramas de glúten por 4 se-

manas. Nas crianças esta dose de glúten diária entra escondida na dieta, sem conhecimento do paciente. Geralmente, na dieta de reentrada as alterações são vistas cerca de 96 horas com danos aos enterócitos e redução das vilosidades, mas apenas após 4 semanas a 3ª biópsia é realizada e o diagnóstico defini-do. Contudo, nem sempre o diagnóstico é facilmente obtido, pois o padrão histológico pode apresentar-se duvidoso ou limí-trofe. Não raro encontramos a linfocitose intraepitelial e a re-dução da relação vilos/cripta. Estes são achados comuns nos pacientes suspeitos de ter DC. Por isso, estes danos sozinhos são pobres preditores do desenvolvimento da doença. A conta-gem da população de LIE auxilia nos casos onde a interpreta-ção histológica é difícil de ser obtida. Apesar de inespecífica, a detecção de CD8 γ δ apresenta sensibilidade de 93% e especifici-cidade de 88%.

Inicialmente contávamos com as dosagens de anticorpos anti-reticulina e anti-gliadina que tinham baixa sensibilidade e especificidade. Estudos buscando um diagnóstico sorológico para a doença avançaram e, atualmente, a detecção de anticor-pos anti-endomisio (AEA) e anti-tranlglutaminase (TGA) são fortes indicadores de DC. Ambos os anticorpos apresentam sensibilidade próxima a 100% mas com especificidade em tor-no de 85%, sendo os maiores valores encontrados em adultos. O TGA têm sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% em adultos, daí seu grande valor na exclusão da doença. Alguns celíacos apresentam-se soro-negativos e talvez isto esteja relacionado ao tabagismo.

O estudo destes anticorpos revela uma alternativa de tria-gem na população sob maior risco de desenvolver a doença, como diabéticos tipo I, indivíduos com tireoidite auto-imune, com síndrome do intestino irritável, etc. A sorologia por ELISA é um grande facilitador da triagem e do acompanhamento, mas, apesar da alta sensibilidade e especificidade, o diagnóstico his-tológico ainda é indispensável especialmente nos países do terceiro Mundo, onde outras doenças podem causar atrofia vilositária. Estudos recentes têm utilizado os marcadores soro-lógicos para rastreamento populacional. A pesquisa imunogenética por HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, mesmo não sendo uma prática rotineira, têm se mostrado útil no diagnóstico precoce.

a) Estudos da função digestivo/absortiva

Os testes de absorção intestinal, como a prova de absorção da D-xilose, dosagem de gordura nas fezes e estudos hemato-lógicos como determinação de folatos nos glóbulos vermelhos, têm valor somente nas crianças que apresentam quadro clínico florido de síndrome de má absorção. Recentemente, dois fatores reduziram a importância dos estudos da função intestinal como testes de rastreamento para a DC: primeiro, os testes so-rológicos, segundo, o reconhecimento de que pacientes com DC podem ser assintomáticos, podendo não apresentar síndrome de má absorção. Não há alterações específicas da função digestivo/absortiva na DC. O teste da D-xilose, por exemplo, além de apresentar limitações dependentes do tempo de esvaziamento gástrico e da função renal, pode ser anormal em outras doenças como intolerância à proteína do leite de vaca, enteropatia ambiental e diarreia protraída.

Para o diagnóstico da DC é imprescindível a realização da biópsia de intestino delgado, sendo a amostra obtida, preferentemente, da junção duodeno-jejunal. As amostras de intestino delgado podem ser obtidas mediante cápsulas perorais durante a duodenoscopia ou mediante a utilização de uma cápsula de biópsia de intestino delgado endoscopicamente dirigida. Apesar de a endoscopia gastrintestinal apresentar a vantagem de analisar visualmente a mucosa, havendo também oportunidade de examinar o esôfago e o estômago, além de possibilitar a realização de múltiplas biópsias do intestino delgado com mínimo risco de complicações, as amostras obtidas resultam pequenas, apresentam artefatos por esmagamento e estão limitadas ao duodeno proximal. Em geral, as vilosidades duodenais são mais largas e curtas do que as do jejuno, tendendo a ramificar-se e, ocasionalmente, a se fundir nos extremos. Os critérios mínimos que se podem aceitar como adequados para a interpretação de uma biópsia de intestino delgado são a presença de mucosa e a ausência de artefatos tangenciais devido a uma orientação inadequada. A maioria das biópsias duodenais que se realizam com fórceps endoscópico, não chega a alcançar a camada muscular da mucosa, além do que não está orientada antes de ser introduzida no fixador correspondente. Estas são algumas das razões porque a ESPGAN continua aconselhando que as biópsias de intestino delgado obtidas para o diagnóstico de DC sejam realizada mediante cápsula.

Há uma tendência progressiva de substituição da biópsia intestinal com cápsula pela biópsia endoscópica com pinça. Esta tendência se iniciou na Gastroenterologia de adultos e está se estendendo na Gastroenterologia pediátrica. Comparando a informação obtida de cada uma dessas biópsias, o fragmento obtido com cápsula permite informações mais confiáveis por-que a biópsia endoscópica é habitualmente mais proximal do que a com cápsula e as dimensões do fragmento de mucosa obtido com cápsula são quase sempre maiores que os obtidos por pinça endoscópica.

Classicamente, o estudo histológico da biópsia de intestino delgado, obtida de pacientes com DC que estão em dieta com glúten, evidencia mucosa cujas vilosidades intestinais desapareceram na sua totalidade, atrofia total, ou que estão reduzidas a pequenos esboços que não se destacam da superfície da mucosa. Devido à altura da vilosidade não ser superior a 50 micras, a relação vilosidade/cripta é menor do que 1. No entanto, a espessura total da mucosa está ligeiramente diminuída, apresentando-se com hiperplasia críptica com aumento da atividade mitótica. O epitélio de superfície têm aspecto cubóide, de baixa altura, com citoplasma basofílico e com núcleos hiper cromáticos que mostram pseudoestratificação e borramento ou perda de seu rebordo na porção apical. A celularidade da lâmina própria está evidentemente aumentada, à custa de uma população celular polimorfa, composta por linfócitos, macrófagos e alguns eosinófilos, destacando-se a quantidade de células plasmáticas.

Apesar de característica, a aparência histológica da mucosa não é específica. Pode ser impossível distinguir a lesão mucosa da DC de lesões que ocorrem em alguns pacientes com enteropatia ambiental, sobre crescimento bacteriano intestinal, enterite eosinofílica, gastroenterite viral, linfoma primário de intestino delgado ou hipersecreção gástrica grave causada por gastrinoma.

Em 1969, a ESPGAN recomendava três biópsias intestinais para o diagnóstico de DC: a primeira no momento do diagnóstico, a segunda durante a dieta isenta de glúten para avaliar a normalização da biópsia intestinal, e a terceira após a reintrodução do glúten na dieta para verificar se ocorria reaparecimento da atrofia vilositária.

Após 20 anos, um grupo de trabalho da ESPGAN

reconsiderou os critérios, sendo fundamental para o diagnóstico da DC: 1) presença de atrofia vilositária com hipertrofia críptica e superfície anormal do epitélio, quando há ingestão de quantidades normais de glúten; 2) recuperação clínica total após a retirada do glúten da dieta. A presença de anticorpos antigliadina, antiendomísio e antitransglutaminase, da classe IgA, no momento do diagnóstico, e seu desaparecimento com a dieta sem glúten, conferem maior peso ao diagnóstico. A biópsia de controle para verificar as conseqüências na arquitetura da mucosa intestinal da dieta sem glúten é mandatória somente em pacientes com resposta clínica duvidosa e naqueles com formas assintomáticas de apresentação, como parentes de primeiro grau de pacientes celíacos e pacientes diagnosticados em programas de rastreamento. A prova de desencadeamento com glúten não é considerada imprescindível, porém deve ser considerada em certas circunstâncias, como quando há alguma dúvida com relação ao diagnóstico inicial, por exemplo, quando não foi realizada a biópsia inicial ou quando esta amostra de biópsia foi inadequada ou não típica de DC. Também é necessário o desencadeamento com glúten para excluir outras doenças que podem ser responsáveis pela atrofia vilositária, como intolerância à proteína do leite de vaca, síndrome pós-enterite e giardíase. Como a maioria dessas doenças ocorre nos dois primeiros anos de vida, o desencadeamento com glúten é recomendado em todos os pacientes diagnosticados com idade inferior a 2 anos. Quanto à idade, aconselha-se realizar o desencadeamento com glúten após pelo menos dois anos de dieta sem glúten, de preferência não antes dos 6 anos de idade, devido às alterações do esmalte dentário de caráter permanente, sendo também desaconselhável sua realização durante o estirão puberal.

Para Polanco, a razão principal para a realização da segunda biópsia de intestino, após um período de dieta sem glúten, é a de assegurar a normalização histológica da mucosa intestinal.

Uma vez decidida a realização do desencadeamento com glúten, este deve ser feito sob supervisão médica, precedido por avaliação histológica da mucosa, utilizando uma dose padrão de, no mínimo, 10 g de glúten por dia, sem interromper a dieta habitual. A biópsia deve ser obtida quando houver quadro clínico evidente ou de qualquer modo após três a seis

mezes do início do desencadeamento. Testes laboratoriais como, anticorpos antigliadina, endomísio da classe IgA e anti transglutaminase, podem auxiliar para reduzir o tempo de duração do desencadeamento. Se não houver alteração característica da arquitetura da mucosa, o paciente deverá continuar com dieta com glúten e uma nova biópsia deve ser obtida, na ausência de sintomas ou alteração de testes laboratoriais, após dois anos. Se a arquitetura vilositária permanecer inalterada, este paciente deverá ser acompanhado e outras biópsias obtidas se houver sintomatologia ou se os testes dos anticorpos forem anormais.

A proposta de modificar os critérios diagnósticos clássicos da DC pode, por um lado, diagnosticar a doença em indivíduos não-celíacos mantendo dieta desnecessariamente por toda a vida ou, o que é mais perigoso, descartar a existência de DC latente em indivíduos geneticamente predispostos, cuja primeira biópsia de intestino durante ingestão de glúten tenha sido normal. Desta forma, considera que as três biópsias intestinais são necessárias para o diagnóstico de certeza de DC, enquanto não dispomos de marcadores tão confiáveis como a biópsia.

O desencadeamento não será necessário quando não existirem dúvidas quanto ao diagnóstico de DC pela história clínica, pela primeira e segunda biópsias (antes e depois de dieta sem glúten), pelo risco genético comprovado (HLA de classe II, DR3 e DQ2) e pelos antecedentes de um familiar de primeiro grau com diagnóstico de certeza de DC. A provocação com glúten está contra-indicada naqueles indivíduos com doença auto-imune concomitante ou com processos crônicos graves.

TRATAMENTO

Como a intolerância ao glúten é permanente, o tratamento baseia-se na retirada do glúten da dieta, ocorrendo, geralmente, a remissão total dos sintomas. Inicialmente, os pacientes apresentam-se com mais vitalidade e bem-estar. Em longo prazo, a adesão à dieta declina assim como surgem as queixas de depressão e monotonia alimentar. É essencial que haja acompanhamento por um nutricionista, principalmente para driblar a falta de opções do cardápio do celíaco dos países em desenvolvimento. A importância social do ato de comer deve ser levada em conta para que a qualidade de vida do paciente seja



preservada.

A realidade que se enfrenta na adolescência é que 25% fazem a dieta corretamente, 50% mentem e fogem rotineiramente da dieta e os restantes 25% simplesmente saem do programa de dieta. A dosagem dos anticorpos ajuda na caracterização destes deslizes dietéticos, que sempre refletem na altura final do adolescente. Esta é a mais forte argumentação que se têm para convencer um adolescente a seguir a dieta: crescimento adequado.

Atualmente, estudos sobre os peptídeos tóxicos e seus sítios de ligação na célula T apontam para o desenvolvimento de peptídeos sintéticos, análogos aos presentes na gliadina. O uso do RNA poderia modificar geneticamente o trigo, suprimindo as sequências nocivas, substituindo-as. O objetivo é criar um glúten seguro, sem potencial imunogênico.

PROGNÓSTICO

A doença celíaca é considerada refratária quando os sintomas de má-absorção decorrentes da atrofia vilositária persistem apesar da aderência a uma dieta livre de glúten. Entre 0 e 5% dos adultos são refratários ao tratamento. Os pacientes refratários que apresentam LIE com ausência de expressão de CD3 de

superfície e expressão de CD8, CD30 e CD103 estão relacionados a elevadas taxas de linfoma de célula T. A não adesão à dieta está relacionada à osteoporose, doenças auto-imunes secundárias e malignidade.

CONCLUSÃO

Estudos científicos sobre a fisiopatologia, imunogenética e aspectos clínicos da doença celíaca obtiveram grande impacto sobre o entendimento da doença nesta última década. A identificação do espectro da lesão mucosa e da presença de auto-anticorpos permitiu diagnosticar e entender o mecanismo patogênico envolvido na doença celíaca. A identificação da susceptibilidade genética pode promover marcadores de diagnóstico e prognóstico, além de melhorar o entendimento sobre a etiologia. Contudo, pouco benefício foi acrescentado ao dia-a-dia dos pacientes celíacos. A dieta isenta de glúten, apesar de eficaz, impõe uma restrição alimentar e social severa e eterna a estes indivíduos. Frente a tantos avanços, novos estudos devem ser elaborados visando completar as lacunas existentes no entendimento da doença e também novas terapêuticas devem ser priorizadas, visando o bem-estar dos pacientes.





LEITURA RECOMENDADA

- Ciacci, C. et cols. Allergy prevalence in adult celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113 (6): 1199-1203, 2004.
- Gianfrani, C.; Auricchio, S.; Troncone, R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunology Letters*, 99: 141-145, 2005.
- Hamer, Rob J. Coeliac Disease: Background and biochemical aspects. *Biotechnology Advances*, 23: 401-408, 2005.
- Heel, David A. van et cols. Genetics in coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19 (3): 323-339, 2005.
- Järvinen, T.T. et cols. Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 98 (6): 1332-1337, 2003.
- Koning, F. et cols. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19 (3): 373-387, 2005.
- Lähdeaho, M.L. et cols. Celiac Disease: From Inflammation to Atrophy: A Long-Term Follow-up Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41: 44-48, 2005.
- Londei, M. et cols. Gliadin as a estimator of innate responses in celiac disease. *Molecular Immunology*, 42: 913-918, 2005.
- Mulder, C.J.J.; Cellier, C. Coeliac disease: changing views. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19 (3): 313-321, 2005.
- Scoglio, R. et cols. Is Intestinal Biopsy Always Needed for Diagnosis of Celiac Disease? *The American Journal of Gastroenterology*, 98 (6): 1326-1331, 2003.



Artigo de Revisão

ENTEROPATIA DO LEITE DE VACA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

INTRODUÇÃO

A enteropatia à proteína do leite de vaca (LV) já é conhecida há mais de 4 décadas. Trata-se de uma síndrome de má absorção secundária a alterações que ocorrem na mucosa intestinal devido a anormalidades da função de digestão e absorção das vilosidades do intestino delgado. Observamos que esta entidade clínica ocorre preferentemente em lactentes jovens sem relação com o uso de glúten na dieta ou doença celíaca. São pioneiros os trabalhos de Walker-Smith sobre esta doença denominada por ele de intolerância à proteína do leite de vaca (cows milk protein enteropathy - CMPE), pois ao se retirar o leite de vaca da dieta dos pacientes, os sintomas desapareciam. As manifestações clínicas mais comuns que caracterizam a doença estão associadas à sintomatologia da malabsorção. A diarreia persistente e os vômitos estão presentes em 2/3 dos casos. Ocorre malabsorção e dificuldade de ganho ponderal. Outros sintomas como edema, distensão abdominal e algumas vezes anemia também podem estar presentes. O diagnóstico é baseado na combinação dos achados da endoscopia e da biópsia, eliminação do antígeno da dieta e o padrão ouro que é o teste duplo-cego. A biópsia revela danos variáveis às vilosidades, aumento no tamanho das criptas, linfócitos intra-epiteliais, e poucos eosinófilos. O mecanismo imune parece envolver as células T e não é associado com anticorpos IgE.

Ao longo das décadas seguintes, variáveis da síndrome foram sendo relatadas. No final dos anos 70, foram identificados lactentes e pré-escolares com alergia não IgE sem atrofia de vilosidades ou hiperplasia de cripta, mas com aumento do número de linfócitos intra-epiteliais e algumas vezes eosinófilos na lâmina própria. Essas crianças tiveram queixas vagas como constipação e diarreia com ou sem anemia, porém estes sintomas não foram imediatos e desapareceram após a retirada do LV da dieta. Na última década foi apresentada uma pequena série de crianças escolares com sintomas similares e mudanças

histológicas, mas com hiperplasia nodular linfóide (HNL) do bulbo duodenal visto e identificado pela endoscopia. Uma série mais recente mostrou que os achados histológicos rotineiros nas amostras de biópsia do duodeno eram mínimos, mas o número de nódulos linfóides com linfócitos intra-epiteliais estava aumentado. As crianças não tiveram nenhum sinal de má absorção, mas uma incidência aumentada de intolerância à lactose e crescimento retardado. Para o diagnóstico diferencial devem ser consideradas outras causas de enteropatia com malabsorção (ex: causa infecciosa, metabólica, linfangiectasia, doença celíaca). Apesar das semelhanças, esta enteropatia se difere da doença celíaca por se resolver em 1 a 2 anos com tratamento e não têm correspondência com futura malignidade das células acometidas. A enteropatia à proteína da dieta pode persistir na adolescência, mas a persistência até a idade adulta é desconhecida.

EPIDEMIOLOGIA

Uma diminuição acentuada dos casos de enteropatia do leite de vaca ocorre em todo o primeiro Mundo. A incidência desta entidade clínica diminuiu muito no Rio de Janeiro nestas últimas décadas, concorrendo para isso as melhores condições ambientais e uma amamentação mais consistente, duradoura e exclusiva. A mudança de comportamento da doença pode variar consideravelmente de comunidade para comunidade, relacionada aos fatores mencionados.

FISIOPATOLOGIA

A alergia ao leite está relacionada com qualquer uma de suas frações protéicas com destaque para três: alfa-lactalbumina, beta-lactoglobulina e caseína. Entre as caseínas a alfa(s)1-caseína é um dos alérgenos principais do leite.

Decorre da reação alérgica ao leite de vaca a enteropatia porque o sistema GALT faz da mucosa digestiva o seu órgão de choque. A enteropatia ao LV está associada com as mudanças morfológicas e infla-

matórias severas no intestino. Os achados da biópsia de jejuno são como aquelas na doença celíaca, embora frequentemente menos pronunciada: há uma atrofia vilositária variando do grau II para o grau III, raramente com grau IV, com hiperplasia e inflamação da cripta com infiltrado linfocitário intraepitelial e na lâmina própria. O número médio de células nas criptas está em média duas vezes maior que o número encontrado em crianças normais. A taxa de renovação da célula epitelial está muito aumentada assim como a taxa mitótica. Também está aumentado o volume das células da cripta. O número de linfócitos intraepiteliais pode estar aumentado em até 3 vezes daquele encontrado no intestino normal. A grande maioria dos linfócitos intraepiteliais é de células CD3+ CD8+ como nos intestinos normais, na maior parte do tipo supressores citotóxicos. Há um predomínio de linfócitos da linhagem TCD4 na lâmina própria, neste ponto diferindo dos celíacos clássicos que também têm predomínio dos linfócitos TCD8 na lâmina própria. Neste aspecto a lâmina própria na enteropatia do leite de vaca se assemelha a dos indivíduos normais. Entretanto os estudos das citocinas revelam que há um predomínio de INF- γ sobre a IL-4 o que demonstra um predomínio da resposta Th1.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um número variado de sinais e sintomas pode estar presente na dependência da AA. As manifestações gastrointestinais são as mais frequentes. A maioria dos casos de intolerância às proteínas do alimento na criança, ocorre nos primeiros meses da vida pela alta prevalência do uso de leite de vaca nesta faixa etária. As proteínas de leite de vaca e outras proteínas como a soja, cereais, ovo, e frutos do mar podem causar uma síndrome de diarreia crônica, perda de peso e déficit de crescimento, similar ao que aparece na doença celíaca. Os vômitos estão presentes em até dois terços dos pacientes. A enteropatia inflamatória leva a uma síndrome perdedora de proteínas com hipoalbuminemia e anemia frequentemente encontradas nesta síndrome. Os sintomas gastrointestinais tardios podem incluir constipação com ou sem diarreia e dor abdominal periódica. A relação entre amamentação e os sintomas não são reconhecidos facilmente. Mais raramente pode estar apenas presente a perda de peso, em alguns casos com sintomas

prolongados de baixa ingestão calórica por anorexia.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é feito pela história alimentar, porém os sinais e sintomas muitas vezes podem confundir o diagnóstico com a doença celíaca.

O teste cutâneo (Skin Prick Test-SPTs) e o RAST são usados frequentemente, para monitorar possíveis mecanismos envolvendo Ig-E, principalmente quando pacientes tiverem reações agudas na pele associadas com a ingestão ou contato da pele com o leite de vaca. Estes resultados por medirem mediação Th2 são geralmente negativos porque a resposta imunológica mediadora na enteropatia do leite de vaca é do tipo Th1. Estão elevados o IFN-gama e a IL2. O padrão ouro para o diagnóstico é feito com o teste duplo-cego. Com os cuidados habituais de hospitalização, depois que o acesso intravenoso é obtido, as doses randomizadas do alimento suspeito ou do placebo são administradas. O alimento é escondido em um outro alimento ou em cápsulas opacas. Este teste só pode ser feito sob supervisão médica e em ambiente hospitalar. Durante o decorrer do teste os pacientes serão avaliados quanto aos possíveis sintomas. Os desafios são terminados quando uma reação se torna aparente.

Embora o teste duplo-cego permaneça como padrão ouro para o diagnóstico da AA, os testes abertos estão sendo usados extensamente em especial com crianças muito novas. Os testes abertos são feitos usando uma fórmula infantil adaptada e o período de teste é de uma semana. Neste método o médico e a mãe sabem que a fórmula dada contém a proteína do leite de vaca. O desafio aberto é iniciado no hospital sob a supervisão do médico. As doses crescentes da proteína contida na fórmula são dadas. O paciente pode ser mandado para casa após o primeiro dia se ele não apresentar sintoma, ou dependendo das facilidades locais, o teste pode ser continuado no hospital. Continua-se com o paciente em casa onde as quantidades normais da fórmula infantil são consumidas por dia. Os pais gravam todas as reações em um formulário. Se alguma reação adversa aparecer o paciente será revisto no hospital. O teste é interrompido quando uma reação clínica é observada. Todos os pacientes são revistos preferivelmente no hospital a cada intervalo de sete dias. Os pacientes com resultado negativo continuam a consumir



o leite de vaca a fim de avaliar a tolerância em longo prazo e revelar todos os resultados falso-negativos. O diagnóstico é confirmado geralmente um mês após ter-se iniciado o procedimento, devido à observação que a reação mediada por células pode ser lenta e aparecer até três semanas do início do teste de exposição ao alérgeno.

Os achados da biópsia jejunal são similares àqueles na doença celíaca, mas são geralmente menos pronunciados. São característicos um grau variado de atrofia das vilosidades com hiperplasia das criptas, e infiltrado linfocitário da lâmina própria e intraepitelial. Frequentemente, as lesões têm uma distribuição superficial.

A endoscopia não parece revelar nenhum achado compatível com hipersensibilidade alimentar. O achado mais sugestivo é a HNL. Este achado embora não seja patognomônico é bastante sugestivo de AA mediada por Th1 e reflete a tumefação das placas de Peyer como resultado da resposta alérgica no íleo terminal. Este achado é o mais comum em todas as crianças com AA e em crianças mais velhas com reação tardia. A endoscopia pode não revelar nenhuma outra alteração. Crianças com AA podem apresentar HNL em outras partes do tubo digestivo, como no bulbo duodenal, esparsamente no delgado ou em qualquer segmento do cólon. Uma distribuição distal

é característica típica da HNL relacionada à AA. No íleo terminal a HNL está geralmente restrita a uma área de 10 a 15 cm próxima à válvula íleo-cecal. As lesões estão geralmente presentes também no cólon transversal. Os nódulos podem estar espalhados ou se concentrar em poucos pontos. As úlceras aftosas, erosões, gastrites, duodenites e os diferentes tipos de colites são achados macroscópicos adicionais, raros neste tipo de enteropatia, porém mais presentes na hipersensibilidade alimentar.

TRATAMENTO

A base do tratamento consiste na retirada do antígeno da dieta como no caso o leite de vaca. O aleitamento materno é aconselhável em toda criança, desde o nascimento até os seis meses de vida. Em famílias potencialmente alérgicas o leite humano é obrigatório. Sabe-se que mais de 50 % das crianças com alergia ao leite de vaca desenvolvem também intolerância a proteína de soja, por este motivo à substituição do LV pelo leite de soja não é indicado. Esta é uma realidade da intolerância a soja na alergia não-IgE. As fórmulas extensamente hidrolizadas, com amino-ácidos exclusivos são indicadas. As fórmulas parcialmente hidrolizadas não são bem toleradas por conterem peptídeos grandes o bastante para desencadear uma resposta alérgica.





LEITURA RECOMENDADA

Augustin, Merja. Cytotoxic Lymphocytes in Children's Cow's Milk Sensitive Enteropathy of Delayed Type, University of Oulu, Finland, 2005 p.28-32

Campbell, D. I.; Murch, S. H.; Elia, M.; Sullivan, P.B.; Sanyang, M. S.; Jobarteh, B. and Lunn, P. G. Chronic T Cell-Mediated Enteropathy in Rural West African Children: Relationship with Nutritional Status and Small Bowel Function. International Pediatric Research Foundation, Inc. 2003 54:3 p. 306-311

E. Savilahti AND M. Westerholm-Ormio. Gut Inflammation and Extra-intestinal Manifestation of Food Allergy Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004 39:S742-S743

Guide for Paediatricians on the Diagnosis and Treatment of Severe Cow Milk Allergy and Multiple Food Protein Intolerance in Infancy

Kokkonen, Jorma MD, PhD, Haapalahti, Mila, SC, Laurila, Kaija MSc, Karttunen, Tuomo J. MD, PhD, and MÄKI, Markku MD, PhD. Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. The Journal of Pediatrics, 2001 139:6:797-803

Mowat, A. M. Prostaglandins and the induction of food sensitive enteropathy. Gut 2000;46:154-155

Nocerino, Agostino MD., Protein Intolerance, emedicine 2005 1-18.

Sicherer, Scott H. MD, Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood, Pediatrics, 2003; 111; 1609-1616

Sicherer, Scott H. MD, Manifestations of Food Allergy: Evaluation and Management, American Family Physician, 1999 59:2

Walker-Smith, John A. Changing Patterns in Cow's Milk Allergy. SHS International. 2005 18:28:10



Artigo de Revisão

ENTEROCOLITE, PROCTOCOLITE E PROCTITE INDUZIDAS PELAS PROTEÍNAS DA DIETA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

INTRODUÇÃO

A Enterocolite, a Proctocolite e a Proctite são formas distintas de apresentação clínica de um mesmo tipo específico de resposta imuno-alérgica induzida nos indivíduos pelas proteínas da dieta.

A enterocolite induzida nas crianças pela proteína do leite de vaca e da soja já se conhece por décadas. Os sintomas começam tipicamente no primeiro mês de vida, de forma gradual vão se acentuando e no seu agravamento podem evoluir à acidemia e ao choque. A resolução do quadro clínico ocorre de-pois que a proteína causal é removida da dieta, mas retornam com o teste padrão característico da re-exposição. Os sintomas ocorrem aproximadamente 2 horas após a introdução da proteína na dieta, seguido de elevação da contagem de linfócitos e polimorfo-nucleares no sangue periférico. Os sintomas imediatos são vômitos, diarreia, letargia e a hipotensão periférica. O distúrbio imunológico que desencadeia o processo têm mediação celular, sem envolvimento da mediação por IgE. Outras proteínas além da do leite e da soja podem também provocar a enterocolite, com curso clínico prolongado e início na infância. A terapêutica repousa na retirada da proteína alérgica da dieta.

FISIOPATOLOGIA

Os estudos recentes sobre a resposta imune mediada pelos linfócitos T CD4 da linhagem TH1, em casos de enterocolite induzida pelas proteínas da dieta, mostram que dentre as citocinas produzidas têm papel importante nesta patologia a produção aumentada do TNF- α , que secretado na circulação, após a ingestão de proteínas específicas do leite de vaca, aumentam a permeabilidade intestinal, assim contribuindo para o influxo do antígeno na submucosa com ativação específica do sistema de resposta imunológica e com conseqüente sensibilização do sistema de resposta linfocitário.

Foi encontrado TNF- α nas fezes em concentrações aumentadas, após o teste positivo do leite, nos paci-

entes com reações gastrintestinais induzidas por leite de vaca. Além disso, diferenciam-se grupos com a doença em atividade, mostrando dois picos na elaboração de TNF- α . Sendo um imediato e outro tardio. Foi examinada por imunohistoquímica a presença de TNF- α na biópsia duodenal em crianças com a síndrome da enterocolite induzida pela proteína da dieta, que se mostrou aumentado. Análises semiquantitativas revelaram que o TNF- α permanece mais alto em crianças afetadas com atrofia das vilosidades, quando comparadas com aquelas sem atrofia e as de controle com biópsias normais.

Sabe-se que a citocina reguladora TGF- β 1 além de modular inibitoriamente a reação Th2, age protegendo a barreira epitelial dos intestinos das penetrações de proteínas estranhas. Foi demonstrado que o receptor para TGF- β 1 estava diminuído nos fragmentos da biópsia duodenal nos pacientes com a síndrome da enterocolite induzida pela proteína da dieta.

A participação ativa do TNF e do TGF induzem claramente as bases imunológicas para uma mediação Th1, porém são necessários mais trabalhos para elucidar a importância das bases imunológicas dessas doenças: tanto no que diz respeito ao déficit da resposta do TGF- β 1 como na ação do TNF- α , elucidando a importância desses fatores na patologia da enterocolite, da proctocolite e da proctite causadas pela proteína na dieta.

PATOGENIA

Sabe-se que proteínas estranhas assim como a proteína do leite de vaca que são ingeridas pela mãe passam para o leite materno, sendo responsável por estas desordens imunológicas não-mediadas por IgE. Em 40% dos casos, estas clínicas são vista em crianças alimentadas por fórmula ou tomando leite de vaca ou soja. A resposta imune mediada por célula, observada em segmentos afetados do cólon e do reto, têm uma típica pre-dominância de Th1/CD4 com envolvimento de IL-2, IFN-gama e TNF-alfa.

As lesões gastrintestinais estão confinadas em uma pequena parte do intestino ou do reto e a endoscopia revela edema de mucosa com eosinófilos no epitélio e na lâmina própria. Se as lesões forem severas com destruição das criptas, leucócitos polimorfonucleados também são proeminentes. São freqüentes os achados de abscessos de cripta na mucosa colônica e o encontro de nodularidade na mucosa indicando hiperplasia nodular linfóide.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As bases do diagnóstico clínico dependem do órgão de choque, seja este o intestino delgado, o intestino delgado e o grosso, apenas o cólon ou se apenas um segmento desse intestino como o reto.

a) Enterocolite induzida por proteína da dieta. Nesta circunstância a enteropatia acomete indistintamente tanto o intestino delgado como os cólons. Os sintomas nos lactentes são semelhantes, porém mais graves do que na enteropatia por proteína, porque envolve tanto o delgado como o cólon.

A proteína do leite de vaca é a causa mais freqüente, mas metade dos pacientes também reagem à soja. Também pode ser alergênicos o arroz, a aveia e outros grãos de cereais e também outras carnes animais e de aves.

Durante a ingestão crônica ou intermitente, podem ocorrer vômitos e diarreia, que de acordo com a gravidade podem levar à desidratação, letargia, acidose e metahemoglobinemia. Os lactentes podem parecer septicêmicos o que se resolve com a eliminação da proteína agressora da dieta.

A reintrodução do agente causal demora cerca de 2 horas para dar início a sintomas dramáticos que serão usados para confirmar o diagnóstico pelo enfrentamento oral (20% levam ao choque). Este procedimento de diagnóstico é sempre feito em ambiente hospitalar.

O diagnóstico é feito por uma abordagem completa que se inicia com uma e cuidadosa anamnese e exame físico. Nesta avaliação clínica buscamos afastar as outras causas de enterocolopatia não alérgica. Segue-se da prova terapêutica, com a observação da melhora com a retirada do alimento agressor da dieta. A seguir, com o paciente clinicamente bem, procede-se em ambiente hospitalar à prova do enfrentamento com a proteína ofensora. No enfrentamento ocorrem os sintomas da doença e o

diagnóstico fica estabelecido. Concomitantemente com a prova de enfrentamento, o exame das fezes revela indícios de enterocolopatia inflamatória: fezes diarréicas com aumento dos leucócitos e presença de sangue e elevação da alfa 1 anti-tripsina fecal.

Geralmente não se faz biópsia. Quando realizada, mostra na mucosa do delgado edema, inflamação aguda e leve lesão vilositária, com atrofia vilositária e nos cólons pode revelar: abscessos de cripta e infiltrados inflamatórios difusos com proeminentes plasmócitos.

Estudos imunológicos evidenciam resposta Th1 com elevação de fator de necrose tumoral alfa, que pareça ser o responsável pela enteropatia e os sintomas sistêmicos.

Considerando a alta prevalência das proteínas do leite de vaca e da soja na origem do problema e por tratar-se de alergia mediada por Th1, o que cria uma alta refratariedade à maioria das proteínas da dieta, recomenda-se um tratamento com fórmula de aminoácidos. Recomenda-se retardar a introdução de outros alimentos alergênicos, especialmente grãos. A maioria das crianças supera a alergia após 2 ou 3 anos de tratamento.

PROCTITE E PROCTOCOLITE INDUZIDA POR PROTEÍNA DA DIETA

A proctite é a inflamação do revestimento interno do reto (mucosa retal) enquanto que a proctocolite apresenta além das lesões no reto, alterações idênticas no sigmóide e cólon adjacente em direção retrógrada. Os lactentes têm aparência saudável, mas com manchas ou estrias de sangue misturados com muco nas fezes. Este achado pelas mães é alarmante o que as leva a procurar imediatamente seu médico. Os sintomas ocorrem nos primeiros meses de vida (média de 2 meses). Além da perda fecal de sangue, caracteristicamente sob a forma de estrias, o lactente jovem pode apresentar-se irrequieto, irritado e não raro têm cólicas e golfa com freqüência.

A primeira observação na proctite causada por dieta proteica, na maioria das vezes, são raias de sangue nas fezes nos primeiros meses de vida, apesar da criança parecer saudável com crescimento normal, sem vômitos ou distensão abdominal. Aproximadamente 60% dos casos são observados em bebês amamentados ao seio, não esquecendo que estas entidades podem ocorrer em crianças maiores alimentadas com

leite de vaca ou fórmula de proteína de soja. A perda de sangue é geralmente modesta, mas ocasionalmente pode produzir anemia manifestada como palidez e cansaço.

As proteínas do leite de vaca e menos comumente a proteína da soja são as desencadeantes principais. A maioria das crianças está em aleitamento materno exclusivo e são sintomáticos em decorrência da ingestão materna destas proteínas. Esta reação já foi descrita em crianças que recebem hidrolisados protéicos.

O exame endoscópico é frequentemente adiado, mas quando realizado pode mostrar de colite focal a difusa, com edema e erosões. A biópsia revela infiltrado eosinofílico, abscessos de cripta nos cólons e hiperplasia nodular linfóide.

O mecanismo íntimo da resposta imune não está completamente elucidado, mas os dados disponíveis indicam ser um processo mediado por Th1 e que não se associa com anticorpos IgE, cuja dosagem é normal no sangue periférico, sendo o RAST caracteristicamente negativo.

O diagnóstico é assegurado pela evidência de boa resposta clínica à dieta isenta da proteína causal. Para os amamentados ao seio é necessária restrição da ingestão materna de leite de vaca ou de qualquer outra proteína suspeita como alergizante. Se as manipulações alimentares não resolvem o sangramento, então se tenta uma fórmula de aminoácidos, pelas mesmas razões já apresentadas anteriormente.

O sangramento deve se resolver dentro de 72 horas da exclusão da proteína. Esta doença deve se resolver por volta de 1 a 2 anos de idade, e a proteína pode ser gradualmente reintroduzida monitorizando-se o sangramento visível.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

Os testes cutâneos são tipicamente negativos, mas se

forem positivos, o risco para uma reação anafilática é maior, o que requer uma alteração na conduta diagnóstica e terapêutica.

Está bem determinado que um desafio confirmatório não seria preciso quando os sintomas típicos ocorrem após a ingestão do alimento (particularmente quando esta correlação ocorre mais de uma vez) e não há nenhuma outra explicação para que ocorram os sintomas. Conseqüentemente, a necessidade para um desafio oral com o alimento para confirmar o diagnóstico pode ser desnecessário, levando-se em conta os riscos e o custo benefício do teste. Uma vez estabelecido o diagnóstico, a reintrodução das proteínas é lenta e gradativa. Nestas circunstâncias testes de reintrodução podem ser necessários. Esta modalidade de conduta é também usada para monitorar o desenvolvimento da tolerância.

TRATAMENTO

Os casos se resolvem com dieta apropriada, tanto para a mãe como para as crianças. É mandatório suspender o uso da proteína agressora. Esta dieta na mãe e na criança pode ser tão rigorosa, nos casos que não respondem à simples retirada do leite de vaca, da soja, do ovo e do amendoim da dieta, que pode ser necessária a introdução das proteínas sob a forma de aminoácidos, devido a refratariedade aos hidrolisados protéicos contidos nas fórmulas hipoalergênicas, que contêm frações de partículas protéicas e mantêm a resposta alérgica, devido à memória celular estar ativada e ser muito mais seletiva que a memória humoral.

Em situações muito especiais está indicada a utilização de clister de corticóide que com facilidade chegam às porções afetadas pela doença. Raramente será necessário usar imunossuppressores por via sistêmica.



LEITURA RECOMENDADA

- Carroccio A, Scalici C, Maresi E, et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(1):33-42.
- Garcia-Careaga MJr; Kerner JAJr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(5):526-35.
- Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(3):221-9.
- Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Rep*. 2001;1(1):76-9.
- Magazzu G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(Suppl 1):S65-S68.
- Moon A, Kleinman RE. Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74(1):5-12.
- Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, et al. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6 Suppl 3):71-6.
- Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1609-16.
- Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S45-S49.

